

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020010028782 A
 (43)Date of publication of application: 06.04.2001

(21)Application number: 1019990041205
 (22)Date of filing: 22.09.1999

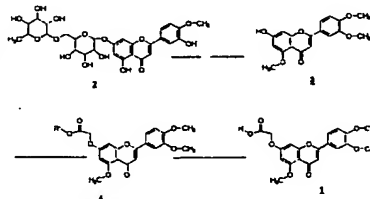
(71)Applicant: DONG-A PHARM. CO., LTD.
 (72)Inventor: HONG, CHANG U
 HONG, SEUNG U
 KIM, DEUK JUN
 KIM, DONG SEONG
 KIM, YONG DEOK
 LEE, JONG GUK
 LIM, TAE GYUN
 YOO, MU HUI

(51)Int. Cl. C07D311/04

(54) METHOD FOR MANUFACTURING 7-CARBOXYMETHYLOXY-3',4',5-TRIMETHOXYFLAVONE

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided is a method for manufacturing 7-carboxymethyloxy-3',4',5-trimethoxyflavone, in a high yield under mild reaction conditions. Also, its pharmaceutically acceptable salts and solvates are provided.



CONSTITUTION: 7-carboxymethyloxy-3',4',5-trimethoxyflavone is manufactured by the following steps of: i) reacting 3',5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavone-7-rutinoside of the formula (2) with methylation reagent in the presence of base, in a solvent, in which the base is selected from the group consisting of inorganic salts such as K₂CO₃, NaOH, and KOH, alcoholic metallic salts such as, CH₃ONa, and CH₃CH₂ONa, or alkaline hydride or alkaline earth metal such as NaH; the methylation reagent is selected from the group consisting of CH₃I or ((CH₃)₂SO₄); and the solvent is an aprotic solvent selected from the group consisting of DMF, DMSO, acetone; ii) adding acid to the compound from step i) to obtain a compound of the formula (3); iii) reacting the compound (3) with alpha-haloacetate having protected carboxy group in the presence of base to obtain a compound of the formula (4); and iv) removing a protecting group from the compound (4) to form 7-carboxymethyloxy-3',4',5-trimethoxyflavone of the formula (1). In the formula, R' as a protecting group is a t-butyl, benzyl, silyl, trichloroethyl, or p-methoxybenzyl group. In the formulae, R₁ is a protection group of t-butyl, benzyl, silyl, trichloroethyl or p-methoxybenzyl.

COPYRIGHT 2001 KIPO

Legal Status

Date of final disposal of an application (20011222)

Patent registration number (1003276210000)

Date of registration (20020223)

Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 311/04

(45) 공고일자 2002년03월15일
(11) 등록번호 10-0327621
(24) 등록일자 2002년02월23일

(21) 출원번호 10-1999-0041205
(22) 출원일자 1999년09월22일

(65) 공개번호 특2001-0028782
(43) 공개일자 2001년04월06일

(73) 특허권자 동아제약 주식회사
유충식
서울 동대문구 용두2동 252번지

(72) 발명자 김득준
서울특별시강남구개포1동우성3차아파트5동801호
유무희
서울특별시강남구개포1동652우성3차아파트5동801호
이종국
서울특별시관악구봉천7동1510-16성호아카데미텔403호
홍승우
서울특별시관악구신림동75-68
김동성
경기도용인시수지읍풍덕천리700-1현대아파트106동602호
김용덕
경기도수원시팔달구영통동신나무실주공아파트503동201호
임태균
경기도용인시기흥읍영덕리17신일아파트106동105호
홍창우
서울특별시양천구신정5동895-23

(74) 대리인 이원희

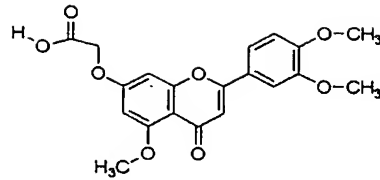
심사관 : 원호준

(54) 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법

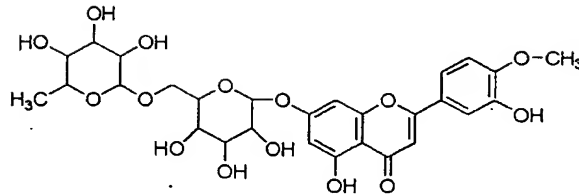
요약

본 발명은 하기 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 및 약학적으로 허용되는 그의 염과 용매 화물의 제조방법에 관한 것으로서, 구체적으로는 하기 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노 사이드를 출발물질로 하여 메틸화 반응, 산처리, 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와의 반응 및 탈보호화 반응을 거쳐 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 제조한다.

화학식 1



화학식 2



명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 하기 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 및 약학적으로 허용되는 그의 염과 용매 화물의 제조방법에 관한 것으로서, 구체적으로는 하기 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노 사이드를 출발물질로 하여 메틸화 반응, 산처리, 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와의 반응 및 탈보호화 반응을 거쳐 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 제조한다.

위염, 위궤양 또는 십이지장궤양은 지난 10년 동안 발병률이 감소되는 추세일지라도 전 인구의 10% 정도가 일생 동안 한번 이상은 경험하게 되는 발병률이 높은 질병으로서, 질병의 원인은 아직 자세히 밝혀지지 않고 있으나 위나 십이지장 내에서 공격하는 인자들의 자가소화 (autodigestion)로부터 조직을 방어하는 과정의 불균형으로 생긴다고 설명되고 있다.

위염, 위궤양에 대한 종래의 치료방법은 주로 제산제 내지는 H_2 길항약, 프로톤 펌프 저해제와 같은 산분비 억제제를 사용하여 공격인자를 감소시킴으로써 치료효과를 촉진하는 것이었다. 그러나 산분비 억제제를 장기간 투여할 경우 위장관 점막상피세포에서 이형성증 (dysplasia)을 유발하거나 (Ekman, L. et al., Scand. J. Gastroenterol. 1985, 20 suppl 1108: 53), 위암 형성에 영향을 미치는 등의 보고가 있다 (Garner, A., Advances in Drug Therapy of Gastrointestinal Ulceration; Garner, A. and Whittle, B.J.R. (Eds.), Wiley & Sons, 1989, 275-88). 따라서 산분비에는 영향을 주지 않으면서 위궤양을 치료할 수 있기 위해서는 위보호 효과 (cytoprotection)가 있는 화합물의 개발이 필요하다.

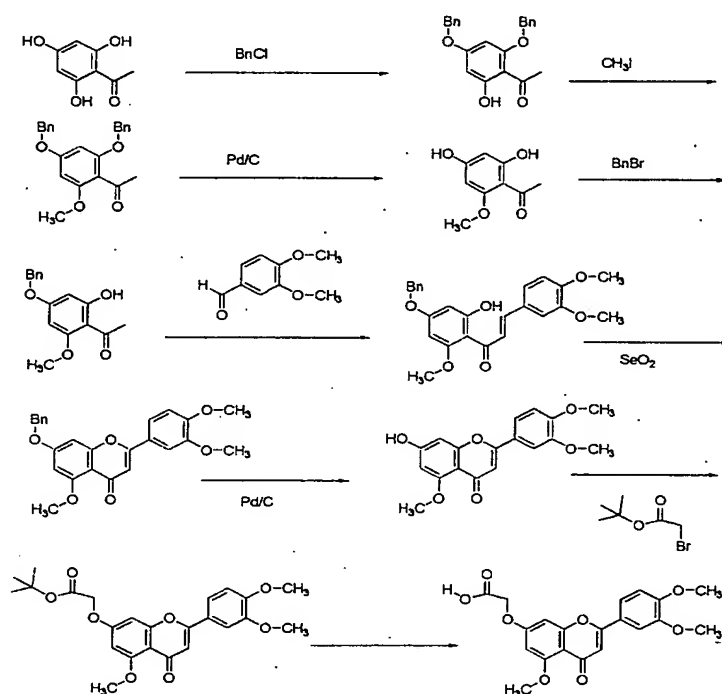
한편, 천연에 존재하는 플라보노이드류의 화합물들 중에서 하이포레틴-8-글루코사이드 (hypolaetin-8-glucoside), 아피제닌-7,4'-디메틸에테르 (apigenin-7,4'-dimethyl ether), 캠페롤 (kempferol), 퀘르세틴 (quercetin), 나린

제닌 (naringenin), 헤스페리딘 (hesperidine) 등은 항궤양 효과를 갖는 것이 알려져 있다 (J. Pharm. Pharmacol. 1984, 36: 820 ; Ind. J. Pharm. Sci. 1981, 43: 159; Ind. J. Exp. Biol. 1988, 26: 121; Phytotherapy Res. 1992, 6: 168; ibid, 1988, 2: 137).

또한 천연이 아닌 합성된 플라본 유도체로서 4'-플로로-5-메톡시플라본 (Ares 등, USP 5,399,584), 7-카르복시 메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 (WO 98/04541) 등의 물질이 위보호 작용을 갖는 것이 보고되었다. 특히, 화학식 1로 표시되는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본은 대장을 포함한 위장관 보호작용이 매우 우수하다고 보고되었다.

종래의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법으로는 WO 98/04541 (한국 대응특허 출원번호 96-30494)에 하기 반응식 1과 같은 공정이 알려져 있다. 이 제조방법에서는 2,4,6-트리히드록시아세토펜을 출발 물질로 하여 9 단계를 거치는 전합성을 기본 골격으로 하고 있다.

반응식 1



이 제조방법은 치환기의 형태가 다른 여러 가지 종류의 유도체들을 만드는 데는 유용하다. 그러나 출발물질인 2,4,6-트리히드록시아세토펜이 고가의 물질이기 때문에 비경제적이며, 반응 단계가 9 단계나 되기 때문에 산업적인 이용 가치가 떨어지고 전체적인 반응의 수율도 낮은 문제점이 있었다. 또한 히드록시기의 보호기로 쓰인 벤질기 (Bn)을 제거하기 위해 Pd (팔라듐) 촉매 하에서 수소 가압반응을 실시하는 단계가 두 번 이상 포함되는데, 이 때 압축된 기체를 취급하기 위한 특수장치가 필요하여 작업이 복잡하고 팔라듐 촉매가 고가라는 점에서 비경제적이며 수소 및 촉매를 산업

적으로 이용하는 경우 위험성이 수반된다는 단점이 있었다.

이에 본 발명자들은 상기 문제점을 해결하기 위해 연구한 결과, 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드를 출발물질로 하여 메틸화 반응, 산처리, 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와의 반응 및 탈보호화 반응을 거치는 것에 의해 반응 조건이 온화하고 반응 단계가 짧으며 고수율 및 고순도로 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 제조하는 새로운 방법을 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

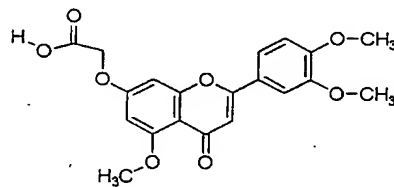
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 반응 조건이 온화하고 반응 단계가 짧아져 수득율이 높은 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 및 약학적으로 허용되는 그의 염과 용매화물의 새로운 제조방법을 제공하는 것이다.

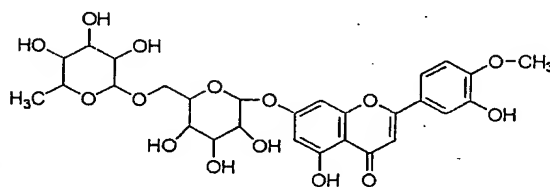
발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 하기 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드를 출발물질로 하여 하기 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 1



화학식 2



구체적으로 본 발명에 의한 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법은 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드를 메틸화시키고 산 처리하고 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와 반응시킨 후 탈보호화시키는 것으로 이루어진다.

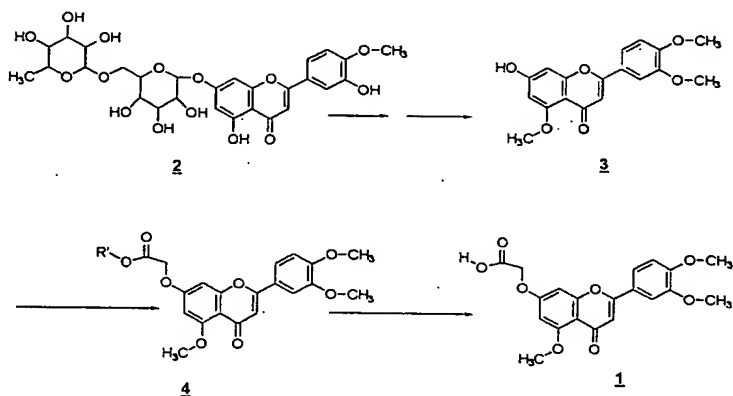
본 발명에 의한 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법은 값이 싸고 구입이 용이한 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드를 출발물질로 사용하여 매우 경제적이다. 또한 반응 조건이 온화하고 반응 단계가 짧음에다가 반응의 선택성이 높기 때문에 고수율 및 고순도로 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 제조할 수 있다.

또한 본 발명은 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물의 제조방법을 제공한다.

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명은 반응식 2로 표시되는 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법을 제공한다.

반응식 2



상기 식에서 R'은 보호기로서 t-부틸, 벤질, 실릴, 트리클로로에틸 또는 p-메톡시벤질기를 나타낸다.

구체적으로 본 발명에 의한 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법은

- 1) 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드를 용매 중에서 염기 존재 하에 메틸화 시약과 반응시키는 단계 (단계 1);
- 2) 단계 1에서 얻은 화합물을 용매 중에서 산 처리하여 화학식 3의 화합물을 얻는 단계 (단계 2);
- 3) 화학식 3의 화합물을 용매 중에서 염기 존재 하에 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계 (단계 3); 및
- 4) 화학식 4의 화합물을 탈보호화 반응시켜 화학식 1의 화합물을 얻는 단계 (단계 4)로 이루어진다.

특히, 단계 1 및 단계 2의 반응에서 생성된 화합물의 수율 및 순도가 높기 때문에 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조에 매우 효과적이다.

본 발명에서 출발물질로 사용하고 있는 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드는 천연으로부터 쉽게 얻어지며, 일반 시약회사로부터 구입할 수 있다.

이하 본 발명의 제조방법을 각 반응 단계별로 상세히 설명한다.

I. 메틸화 반응 (단계 1)

화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드를 적절한 용매 중에서 적절한 염기 존재 하에 메틸화 시약과 반응시켜 3'-과 5-위치의 히드록시기를 메틸화시킨다.

화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드에는 많은 히드록시기가 존재하지만, 각각의 히드록시기의 반응성 차이를 이용하여 반응 조건을 적절히 조절함으로써 3'-과 5-위치의 히드록시기를 메틸화하여 메틸 에테르로 전환시킬 수 있다. 또한 비록 3'-과 5-위치 이외에 글리코시드 부분의 히드록시기가 메틸화된다고 하더라도 이후 산처리 과정에서 글리코시드와의 결합이 끊어져 글리코시드 부분이 제거되기 때문에, 3'-과 5-위치 이외의 히드록시기가 메틸화되는 것은 문제가 되지 않는다.

이 때, 반응용매는 극성의(polar) 프로톤(proton)을 해리시킬 수 없는 용매 (aprotic solvent)가 바람직하며, 특히 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸설폭사이드 (DMSO), 아세톤 등을 사용하는 것이 바람직하다.

염기는 탄산칼륨 (K_2CO_3), 수산화나트륨 (NaOH), 수산화칼륨 (KOH) 등의 무기 염기, 소듐메톡사이드 (CH_3ONa), 소듐에톡사이드 (CH_3CH_2ONa) 등의 알코올의 금속염, 수소화나트륨 (NaH) 등의 알칼리 또는 알칼리토금속 수소화물 (hydride)을 사용할 수 있다. 특히, 그 중에서도 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수소화나트륨을 사용하는 것이 바람직하다.

메틸화 시약은 히드록시기를 메틸에테르화할 수 있는 것이면 모두 가능하며, 특히 요오드화메탄 (CH_3I) 또는 디메틸황산 ($(CH_3)_2SO_4$)을 사용하는 것이 바람직하다. 이 때, 메틸화 시약은 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드에 대하여 과량 첨가하는 것이 바람직하다. 또한 반응온도는 0~150 °C인 것이 바람직하며, 20~80 °C인 것이 더욱 바람직하다.

단계 1의 반응에 의해 생성된 화합물은 재결정이나 실리카겔 크로마토그래피와 같은 정제과정 없이 일반적인 간단한 후처리 (workup) 과정만 거친 후 다음 반응에 그대로 사용될 수 있다.

II. 산처리 (단계 2)

단계 1에서 생성된 화합물을 적절한 용매 중에서 적절한 산으로 처리하여 글리코시드와의 결합을 끊어 화학식 3의 화합물인 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본을 제조한다.

이 때 반응용매로는 테트라히드로퓨란 (THF), 알코올, 물 또는 알코올성 수용액을 사용할 수 있으며, 특히 알코올성 수용액을 사용하는 것이 바람직하다.

산으로는 염산 (HCl), 브롬산 (HBr), 황산 (H_2SO_4) 등의 무기산과 아세트산, 트리플루오로아세트산, 포름산, p-톨루엔설폰산 등의 유기산을 사용할 수 있으며, 특히 염산 또는 황산을 사용하는 것이 바람직하다.

또한 반응온도는 0~100 °C인 것이 바람직하다.

III. 7-위치에 치환기 도입 (단계 3)

화학식 3의 화합물을 적절한 용매 중에서 적절한 염기 존재 하에 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조한다.

이 때 반응용매는 극성 용매를 사용하는 것이 바람직한데, 특히 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 아세톤 등을 사용하는 것이 바람직하다.

염기는 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 등의 무기 염기, 소듐메톡사이드, 소듐에톡사이드 등의 알코올의 금속염, 수소화나트륨 등의 알칼리 또는 알칼리토금속 수소화물 특히, 그 중에서도 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수소화나트륨을 사용하는 것이 바람직하다.

카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트에서 카르복시 보호기는 벤질, t-부틸, 트리클로로에틸, 실릴, p-메톡시벤질인 것이 바람직하다.

IV. 탈보호화 반응 (단계 4)

화학식 4의 화합물을 탈보호화 반응시켜 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 제조한다.

탈보호화 반응의 구체적인 방법 및 용매 등의 반응 조건은 보호기의 특성에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어 탈보호기가 t-부틸, 벤질, 실릴, p-메톡시벤질기인 경우에는 산 존재 하에 용매 중에서 20~120℃에서 반응시켜 보호기를 제거할 수 있다. 또한 탈보호기가 트리클로로에틸기인 경우에는 산 존재 하에 아연으로 처리하여 탈보호 할 수 있다.

탈보호 반응에서 사용되는 산으로는 염산, 황산 등의 무기산과 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산 등의 유기산을 들 수 있다.

또한 탈보호기가 벤질, p-메톡시벤질기인 경우에는 5~100℃, 수소 압력 하에서 팔라듐, 라니-니켈, 백금을 촉매로 사용한 환원반응을 통해 탈보호할 수 있다.

또한 본 발명은 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물의 제조방법을 제공한다.

화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물로 제조할 수 있다.

염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속 염을 만들 수 있다. 알칼리금속 또는 알칼리토금속 염은, 예를 들면 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 1 당량의 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이 때, 금속 염으로서 특히 나트륨, 칼륨염을 제조하는 것이 제약상 적합하다.

본 발명에서는 적외선 분광법, 자외선 가시광선 분광법, 핵자기공명 스펙트럼, 질량 분광법과 대표적인 화합물의 원소 분석 계산치와 실측치의 비교에 의해 분자 구조를 확인하였다.

이하 본 발명을 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다.

단, 하기 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

< 실시예 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 (화학식 1의 화합물)의 제조

(단계 1) 7-히드록시-3',4',5-트리메톡시플라본 (화학식 3의 화합물)의 제조

3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드 (Aldrich사) 3.1 g을 디메틸포름아미드 60 ml에 넣고, 여기에 탄산칼륨 4.9 g과 요오드화 메탄 6.3 ml을 가하고 교반하면서 60℃에서 48시간 동안 밀폐 용기에서 반응시켰다. 여기에 아세트산에틸과 n-헥산의 3:1 혼합용액 50 ml를 가하고 30분간 방치한 후 여과하였다.

여과된 고체에 메탄올 25 ml를 넣고 교반하면서 35%의 염산 수용액 25 ml를 가하였다. 반응 혼합물은 70℃로 가열하면서 24시간 동안 반응시켰다. 이후 반응 용액을 상온으로 냉각하여 1시간 방치하면 고체가 생성되었다. 이 고체를 여과한 후 소량의 차가운 메탄올로 세척하여 노란색 고체의 목적 화합물 1.27 g (수득율 : 76%)을 얻었다.

NMR (DMSO-d₆) : δ 3.72 (s,3H), 3.83 (s,3H), 3.86 (s,3H), 6.38 (d,1H), 6.57 (d, 1H), 6.69 (s,1H), 7.08 (d,1H), 7.48 (d,1H), 7.58 (dd,1H)

IR (KBr) :1636, 1590 cm⁻¹

(단계 2) 7-t-부틸옥시카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 (화학식 4의 화합물)의 제조

상기 단계 1에서 제조된 화합물 3.9g을 디메틸포름아미드 20 ml에 녹인 후 탄산칼슘 3.28 g과 t-부틸브로모아세테이트 1.93 ml를 가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응 용액에 물을 가하고 클로로포름으로 2회 추출하였다. 유기층은 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압증류하여 용매를 제거하였다. 반응잔사는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (클로로포름:메탄올 = 20:1)로 분리 및 정제하여 목적 화합물 5.2 g (수득율 : 99%)을 얻었다.

NMR (CDCl₃) : δ 1.49 (s, 9H), 3.93 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H)

(단계 3) 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본 (화학식 1의 화합물)의 제조

상기 단계 2에서 제조된 화합물 5.2 g을 벤젠 40 ml에 녹인 후 파라톨루엔술폰산 일수화물 1 g 가하여 3시간 동안 환류시켰다. 이 반응에 의해 반응 생성물을 고체로서 직접 얻을 수 있었다. 이 고체를 감압여과하고 벤젠 및 물로 세척하고 건조시켜 목적 화합물 4.13 g (수득율 : 92%)을 얻었다.

NMR (DMSO-d₆) : δ 3.83 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 13.5 (br s, 1H)

원소분석 : 실측치(%): C; 62.08 H; 4.73

이론치(%): C; 62.17 H; 4.70

발명의 효과

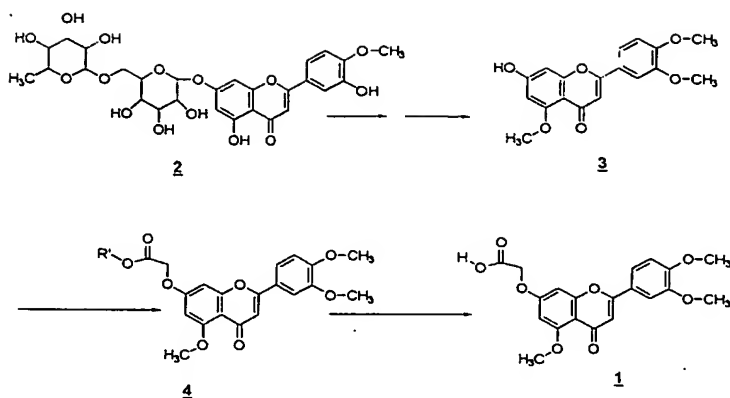
상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 방법에 의해 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드를 출발물질로 하여 메틸화 반응, 산처리, 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와의 반응 및 탈보호화 반응을 거쳐 온화한 반응 조건 및 짧은 반응 단계로 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 고수율 및 고순도로 제조할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- 1) 화학식 2의 3',5,7-트리히드록시-4'-메톡시플라본-7-루티노사이드를 용매 중에서 염기 존재 하에 메틸화 시약과 반응시키는 단계 (단계 1);
- 2) 단계 1에서 얻은 화합물을 용매 중에서 산 처리하여 화학식 3의 화합물을 얻는 단계 (단계 2);
- 3) 화학식 3의 화합물을 용매 중에서 염기 존재 하에 카르복시기가 보호된 알파-할로아세테이트와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계 (단계 3); 및
- 4) 화학식 4의 화합물을 탈보호화 반응시켜 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본을 얻는 단계 (단계 4)로 이루어지는 화학식 1의 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

반응식 2



상기 식에서 R'은 보호기로서 t-부틸, 벤질, 실릴, 트리클로로에틸 또는 p-메톡시벤질기를 나타낸다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 단계 1의 용매는 프로톤을 해리시킬 수 없는 용매 (aprotic solvent)로서 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸설폭사이드 (DMSO), 아세톤을 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 단계 1의 염기는 탄산칼륨 (K_2CO_3), 수산화나트륨 (NaOH), 수산화칼륨 (KOH) 등의 무기염기, 소듐메톡사이드 (CH_3ONa), 소듐에톡사이드 (CH_3CH_2ONa) 등의 알코올성 금속염 또는 수소화나트륨 (NaH) 등의 알칼리 또는 알칼리토금속 수소화물 (hydride)을 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 단계 1의 메틸화 시약은 요오드화메탄 (CH_3I) 또는 디메틸황산 ($(CH_3)_2SO_4$)을 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 단계 1의 반응온도는 0~150 °C인 것을 특징으로 하는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 단계 2의 용매는 테트라히드로퓨란 (THF), 알코올, 물 또는 알코올성 수용액을 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

청구항 7.







제 1 항에 있어서, 단계 2에서 사용되는 산은 염산 (HCl), 황산 (H_2SO_4), 브롬산 (HBr) 등의 무기산, 트리플루오로 아세트산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 포름산 등의 유기산을 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 단계 2의 반응온도는 0~100 ℃인 것을 특징으로 하는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 단계 3의 용매는 극성 용매이고 염기는 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 무기 염기, 소듐메톡사이드, 소듐에톡사이드 등의 알코올의 금속염, 수소화나트륨 등의 알칼리 또는 알칼리토금속 수소화물을 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 7-카르복시메틸옥시-3',4',5-트리메톡시플라본의 제조방법.

**GASTROPROTECTIVE FLAVONE/FLAVANONE COMPOUNDS WITH
THERAPEUTIC EFFECT ON INFLAMMATORY BOWEL DISEASE****Patent number:** WO9804541**Publication date:** 1998-02-05**Inventor:** YOO MOOHI (KR); SON MI WON (KR); KIM IK YON (KR); KIM WON BAE (KR); KIM SOON HOE (KR); LEE SANG DEUK (KR); LIM GEUN JHO (KR); LIM JOONG IN (KR); AHN BYOUNG OK (KR); BAIK NAM GI (KR); KIM DONG SUNG (KR); OH TAE YOUNG (KR); RYU BYUNG KWON (KR); YANG JAE SUNG (KR); SHIN HEE CHAN (KR)**Applicant:** DONG A PHARMACEUTICAL CO LTD (KR); YOO MOOHI (KR); SON MI WON (KR); KIM IK YON (KR); KIM WON BAE (KR); KIM SOON HOE (KR); LEE SANG DEUK (KR); LIM GEUN JHO (KR); LIM JOONG IN (KR); AHN BYOUNG OK (KR); BAIK NAM GI (KR); KIM DONG SUNG (KR); OH TAE YOUNG (KR); RYU BYUNG KWON (KR); YANG JAE SUNG (KR); SHIN HEE CHAN (KR)**Classification:****- international:** C07D311/30; C07D311/32; A61K31/35**- european:** C07D311/30; C07D311/32**Application number:** WO1997KR00144 19970725**Priority number(s):** KR19960030494 19960725**Also published as:** EP0915864 (A)
 US6025387 (A)
 EP0915864 (B)
CA2261267 (C)**Cited documents:** EP0505937
 US5399584
 WO9118597**Report a data error he****Abstract of WO9804541**

The present invention relates to novel flavone/flavanone compounds or their pharmaceutically acceptable salts and process for preparation thereof for protecting gastrointestinal tracts against gastritis, ulcers and inflammatory bowel disease.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.